

**UVEÍTIS PEDIÁTICA NO INFECCIOSA, UNA EXPERIENCIA DE UNA  
COHORTE COLOMBIANA**

**Juanita Valdés-Camacho MD**

**Julio Ricardo Zuluaga-Peña MD**

**Otros Autores**

**Alejandra de la Torre-Cifuentes MD, PhD**

**Santiago Bernal-Macías MD**

**Trabajo de grado para optar al título de  
Especialista en Epidemiología**

**Universidad del Rosario**

**Universidad CES**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Especialización en Epidemiología**

**Bogotá, D.C., Junio de 2015**

**UVEÍTIS PEDIÁTICA NO INFECCIOSA, UNA EXPERIENCIA DE UNA  
COHORTE COLOMBIANA**

**Juanita Valdés-Camacho MD**

**Julio Ricardo Zuluaga-Peña MD**

**Alejandra de la Torre-Cifuentes MD, PhD**

**Santiago Bernal-Macías MD**

**Tutores**

**Carlos Enrique Trillos Peña MD, MSc**

**Gilma Norela Hernández Herrera, MSc**

**Trabajo de grado para optar al título de  
Especialista en Epidemiología**

**Universidad del Rosario**

**Universidad CES**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Especialización en Epidemiología**

**Bogotá, D.C., Junio de 2015**

### **AUTORES:**

- Juanita Valdés Camacho
  - Médica Universidad del Rosario
  - Estudiante Especialización Epidemiología UR-CES
  - Residente Pediatría St Joseph Children's Hospital, NJ
  - [valdes.juanita@urosario.edu.co](mailto:valdes.juanita@urosario.edu.co)
  
- Julio Ricardo Zuluaga Peña
  - Médico Universidad Javeriana
  - Estudiante Especialización Epidemiología UR-CES
  - Estudiante Especialización Administración en Salud – Universidad Javeriana
  - [julio.zuluagap@gmail.com](mailto:julio.zuluagap@gmail.com)
  
- Alejandra de la Torre Cifuentes
  - Médica Oftalmóloga – Inmunóloga
  - Universidad del Rosario
  - [alejadelatorre@yahoo.com](mailto:alejadelatorre@yahoo.com)
  
- Santiago Bernal Macías
  - Médico Universidad del Rosario
  - Estudiante Especialización Epidemiología UR-CES
  - [santiagobernalmacias@gmail.com](mailto:santiagobernalmacias@gmail.com)

**ENTIDADES PARTICIPANTES:**

- Universidad del Rosario
- Universidad CES
- Consulta Inmunología ocular Dra. Alejandra de la Torre

**NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la Justicia”.

## NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la

Justicia”.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	11
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>12</b>
GENERALIDADES:.....	12
EPIDEMIOLOGIA: .....	12
CLASIFICACIÓN DE LA UVEÍTIS: .....	13
ANATOMICA .....	13
ETIOLOGICA .....	14
MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CURSO DE LA ENFERMEDAD: .....	16
TRATAMIENTO.....	16
EFFECTOS ADVERSOS.....	19
COMPLICACIONES: .....	21
PRONÓSTICO:.....	21
TABLA DE RESUMEN DE ARTÍCULOS:.....	22
<b>PROPÓSITO Y OBJETIVOS: .....</b>	<b>23</b>
PROPÓSITO: .....	23
OBJETIVOS .....	23
OBJETIVO GENERAL: .....	23
OBJETIVOS S ESPECÍFICOS .....	23
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>23</b>
DISEÑO DE ESTUDIO .....	23
HIPÓTESIS.....	24
DIAGRAMA DEL DISEÑO .....	24
POBLACIÓN .....	25
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>25</b>
<i>CRITERIOS DE INCLUSION EXPUESTOS .....</i>	<i>25</i>
<i>CRITERIOS DE INCLUSION NO EXPUESTOS.....</i>	<i>25</i>
<i>CRITERIOS DE EXCLUSION.....</i>	<i>25</i>

INSTRUMENTOS .....	26
TRABAJO DE CAMPO: .....	26
VARIABLES .....	27
DIAGRAMA DE VARIABLES .....	28
CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SESGOS Y ERRORES .....	30
PRUEBA PILOTO: .....	30
ANÁLISIS .....	30
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	31
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
<b><i>DISCUSIÓN</i>.....</b>	<b>35</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>37</b>
<b>LIMITACIONES.....</b>	<b>38</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>47</b>

## **TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS**

<b>1</b>	<b>TABLA A. CELULARIDAD EN CÁMARA ANTERIOR DEL SUN .....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>TABLA B. CLASIFICACIÓN DE TURBIDEZ EN CÁMARA ANTERIOR ...</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>TABLA C. RESUMEN DE ARTÍCULOS .....</b>	<b>22</b>
<b>4</b>	<b><i>TABLA D. TABLA RESUMEN DE VARIABLES.....</i></b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b><i>TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y COMPROMISO OCULAR.....</i></b>	<b>32</b>
<b>6</b>	<b><i>TABLA 2. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON UVEÍTIS PEDIÁTRICA.....</i></b>	<b>34</b>

## **ANEXOS**

**ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS ..... 40**

**ANEXO 2. DICCIONARIOS PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE LOS  
FORMULARIOS.....43**

**ANEXO 3. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....47**

## RESUMEN

- **Antecedentes:** La uveítis pediátrica no infecciosa tiene el potencial de desencadenar severas complicaciones visuales y su manejo farmacológico convencional está asociado a importantes efectos secundarios.<sup>1</sup> Infliximab (INF) y Adalimumab (ADA), son dos medicamentos biológicos disponibles para el manejo de la uveítis pediátrica refractaria. Se unen específicamente al TNF $\alpha$  y previenen la unión del mismo con los receptores celulares; interacción directamente implicada en el proceso inflamatorio y el subsecuente daño tisular.<sup>2,3</sup>
- **Métodos:** Se realizó estudio de tipo cohorte retrospectiva mediante revisión de historias clínicas de 35 pacientes pediátricos diagnosticados con uveítis durante los años 2009-2015. Se comparó control de la inflamación ocular, tiempo de respuesta y eventos adversos en pacientes tratados con ADA o INF con dosis bajas de Metotrexate vs. Metotrexate (MTX) como única terapia.
- **Resultados:** El 45.7% de la población estudiada correspondía al sexo femenino, cuya edad promedio de inicio de síntomas y de diagnósticos fue de 9 años. El 80% de los casos fueron uveítis idiopáticas, seguido por Vogt-Koyanagi-Harada (8,5%) y AIJ (5,7%). El 91,4% presentó compromiso ocular bilateral y se documentaron 2 casos de ambliopía. El 12,9% de los pacientes que recibieron MTX como tratamiento de primera línea requirieron escalonamiento terapéutico por presentar eventos adversos (Elevación de enzimas hepáticas e intolerancia gastrointestinal (GI)). El tiempo promedio para alcanzar control de la inflamación con MTX fue 9 semanas, y para Adalimumab fue de 8,75 semanas (P: 0,90). Se comparó la capacidad de controlar la inflamación del MTX vs Anti-TNF, y no se observaron diferencias significativas (P: 0.88).
- **Palabras clave:** Uveítis pediátrica, Adalimumab, Infliximab, Metotrexate

## ABSTRACT

- **Background:** Non-infectious pediatric uveitis has the potential to produce severe visual complications and its traditional pharmacologic treatment is associated with severe adverse effects.<sup>1</sup> Infliximab and Adalimumab are two Biologic Response Modifiers available for the treatment of refractory pediatric uveitis. They specifically attach to TNF $\alpha$  and prevent its interaction with its receptor, which is directly involved in the inflammation process and subsequent tissue damage.<sup>2,3</sup>
- **Methods:** Retrospective cohort study was performed by means of a retrospective review of medical records of 35 patients diagnosed with uveitis during years 2009-2015. Comparisons between ocular inflammation control, time of response, and adverse effect in patients treated with IFN or ADA plus low doses of Methotrexate vs. Methotrexate (MTX) as unique therapy were performed.
- **Results:** 45.7% of the population was female whose mean age for symptom onset and diagnosis was 9 years of age. 80% were idiopathic uveitis, followed by Vogt-Koyanagi-Harada (8,5%) y JIA (5,7%). 91,4% had bilateral ocular compromise and 2 cases of amblyopia were documented. 12,9% of the patients who received MTX as a first line treatment required step up treatment as a consequence of liver enzyme elevation and gastrointestinal discomfort. Mean time to achieve inflammation control with MTX was 9 weeks, and 8,75 weeks for Adalimumab, (P: 0,90). We compared MTX's and Anti-TNF capacity to control ocular inflammation which showed no significant difference, (P: 0.88).
- **Key words:** Pediatric uveitis, Adalimumab, Infliximab, Methotrexate





## INTRODUCCIÓN

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uveítis, término utilizado para describir diversas formas de inflamación intraocular que compromete el tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) y las estructuras oculares adyacentes (retina, vítreo y nervio óptico) <sup>1</sup> es la tercera causa más común de ceguera en América y aunque solo entre 5 – 10% de los casos de uveítis ocurren en niños menores de 16 años, el porcentaje de ceguera por uveítis es significativamente mayor en población pediátrica comparado con población adulta.

La uveítis pediátrica no infecciosa, si bien es una condición relativamente infrecuente, representa un gran desafío diagnóstico y terapéutico, ya que por un lado tiene el potencial de desencadenar severas complicaciones visuales y por otro lado su manejo farmacológico convencional está asociado a importantes efectos secundarios que dificultan el tratamiento.

Los retos asociados a la uveítis pediátrica incluyen la dificultad para realizar el examen oftalmológico, la demora en el diagnóstico, el riesgo de ambliopía, las opciones limitadas para el tratamiento y la naturaleza perdurable de la enfermedad que tiende a afectar a los pacientes durante toda la vida.<sup>4</sup> Otro de los aspectos a tener en cuenta es que en la actualidad, de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades en su décima versión (CIE-10) y tomando en cuenta el capítulo VII en donde se encuentran discriminados las enfermedades del ojo y sus anexos, sólo se cuenta con un código con el nombre de la patología, excluyendo otro tipo de patologías o manifestaciones frecuentes lo que podría estar en relación con el subdiagnóstico de esta enfermedad

La industria farmacéutica nacional e internacional se encuentra reglamentada. En Colombia, gracias al decreto 2200 de 2003, se enumeran las disposiciones gubernamentales en este respecto. En el caso de la uveítis pediátrica no infecciosa se han resaltado las bondades de las terapias biológicas sin que esta sea una indicación aprobada por el INVIMA. En este sentido es importante aclarar que se deben realizar cuando las primeras instancias terapéuticas han sido agotadas y siempre apoyándose en la evidencia científica local, nacional o internacional.

El pilar del manejo inicial de la uveítis severa es el uso de corticoesteroides. El Metotrexate (MTX) es uno de los agentes inmunomoduladores de primera línea utilizados en niños con uveítis severa gracias a su alto perfil de seguridad a largo plazo en este grupo etario.<sup>3</sup> Existe un número no despreciable de pacientes pediátricos en quienes no se logra controlar la inflamación intraocular con el tratamiento convencional (Corticoides y/o MTX) o quienes resultan intolerantes a dichos tratamientos, que requieren escalonamiento terapéutico.

Los agentes biológicos (BRM por sus siglas en inglés), son un grupo de medicamentos que actúan directamente sobre citoquinas específicas y sus receptores, bloqueando las sustancias directamente implicadas en el proceso de daño tisular tales como en factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$  por sus siglas en inglés).

Aunque la fisiopatología exacta de la uveítis no está completamente dilucidada, la presencia de TNF tanto a nivel sérico como en humor acuoso está estrechamente relacionada con la severidad y la probabilidad de recurrencias *independientemente de su origen*,<sup>5</sup> lo que sugiere que su bloqueo podría controlar significativamente el proceso inflamatorio uveal.

Infliximab (Remicade)®, anticuerpo monoclonal de administración intravenosa y Adalimumab (Humira)®, anticuerpo monoclonal de administración subcutánea, son dos medicamentos biológicos disponibles para el manejo de la uveítis pediátrica refractaria. Se unen específicamente al TNF y bloquean la interacción del mismo con los receptores celulares solubles y de superficie.<sup>6</sup>

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuáles son las características clínicas y comportamiento de una cohorte retrospectiva de pacientes colombianos con uveítis pediátrica sometidos a tratamiento convencional (MTX) y alternativo (Biológicos)?

### **JUSTIFICACIÓN:**

La uveítis pediátrica no infecciosa tiene el potencial de desencadenar severas complicaciones visuales tales como edema macular cistoide (EMC), membrana epiretiniana, ambliopía e incluso ceguera. Su manejo farmacológico convencional está asociado a importantes efectos secundarios que dificultan el tratamiento.

El Metotrexate (MTX), terapia inmunomoduladora de primera línea utilizado en niños con uveítis refractaria al tratamiento corticoideo no logra control de la inflamación intraocular en el 100% de los pacientes, quienes requieren escalonamiento terapéutico y en quienes la terapia biológica con anti-TNF $\alpha$  ha demostrado ser una opción segura y efectiva en poblaciones pediátricas americanas y alemanas a pesar de que su uso no tiene aprobación FDA para el tratamiento de la uveítis.<sup>2</sup>

Este estudio pretendía generar información que sustente el uso del tratamiento biológico para el manejo de la uveítis no infecciosa, buscando disminuir los índices de ambliopía y ceguera en población pediátrica colombiana, mejorar su calidad de vida, disminuir la pérdida de años efectivos y potenciar su productividad.

## MARCO TEÓRICO

### Generalidades:

Uveítis es el término utilizado para describir diversas formas de inflamación intraocular que compromete el tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) y las estructuras oculares adyacentes (retina, vítreo y nervio óptico). <sup>1</sup> La uveítis es la tercera causa más común de ceguera en América y aunque solo entre 5 – 10% de los casos de uveítis ocurren en niños menores de 16 años, sin embargo el porcentaje de ceguera por uveítis es significativamente mayor en población pediátrica comparado con población adulta, produciendo ceguera legal (menor de 20/200) en el 22% de quienes padecen la enfermedad por lo menos en un ojo. <sup>4</sup>

La inflamación ocular, independiente de su etiología, produce cambios estructurales y funcionales oculares que conlleva a severas complicaciones que afectan la calidad de vida y el desarrollo del paciente pediátrico.

Las enfermedades inflamatorias del ojo pueden ocurrir a consecuencia de enfermedades sistémicas ocultas o evidentes, <sup>7</sup> pueden ser de origen infeccioso, autoinmune o idiopático.

La población pediátrica con uveítis representa un grupo heterogéneo de individuos, de diferentes edades, con diferentes entidades clínicas infecciosas o autoinmunes, que requieren terapias distintas y por lo tanto suponen diferentes pronósticos y probabilidades de efectos adversos.

### Epidemiología:

La prevalencia de uveítis pediátrica a nivel mundial es de aproximadamente 30 casos por 100.000 habitantes y la incidencia anual se encuentra entre 4,3 a 6,9 por 100.000 habitantes <sup>8,9</sup>, es decir entre 5 y 10 veces menor que en adultos. <sup>3,10</sup>

La incidencia de la uveítis en población pediátrica aumenta con la edad.<sup>11</sup> Estudios poblacionales en Finlandia mostraron que la incidencia anual de uveítis pediátrica fue de 4.33 por 100,000, con una prevalencia de 27.9 por 100,000. Sin embargo otro trabajo realizado en el Reino Unido mostró que la uveítis pediátrica representa menos del 10% de todos los casos de uveítis y que la incidencia varía desde una tasa de incidencia de 3.15 por 100,000 en menores de 5 años, hasta 6,06 por 100,000 en población pediátrica entre 11 y 15 años <sup>31</sup>. No se conocen con certeza las cifras latinoamericanas, pero se calcula que la uveítis es la responsable de hasta el 10% de pérdida de agudeza visual en el mundo occidental<sup>12</sup>

En Colombia el único estudio que reporta la epidemiología de la uveítis fue realizado por la doctora Alejandra de la Torre y colaboradores <sup>12</sup>. Se trata de un estudio retrospectivo en dos centros de referencia oftalmológica en Bogotá entre los años 1996 y 2006, que incluyó 693 pacientes con uveítis con una edad promedio de 31.7 años, con una prevalencia de 600 por 100.000 consultas oftalmológicas en adultos (0.0060%).

### Clasificación de la Uveítis:

### Clasificación Anatómica

El estudio SUN (“Standardization of Uveitis Nomenclature”) estableció, en el año 2004, la nomenclatura de la uveítis apoyado por los líderes de la Sociedad Americana de Uveítis (AUS por sus siglas en inglés) y por el Grupo Internacional para el Estudio de la Uveítis (IUSG por sus siglas en inglés). De acuerdo al sitio de compromiso de inflamación, la clasificación anatómica se definió así: uveítis anterior (compromiso de la cámara anterior, incluye los términos iritis, iridociclitis e iritis anterior), uveítis intermedia (compromiso del vítreo, incluye los términos pars planitis, ciclitis posterior y hialitis), uveítis posterior (compromete retina y coroides, incluye los términos coroidoretinitis, coroiditis focal, multifocal o difusa) y panuveítis (compromiso de cámara anterior, vítreo, retina y coroides).<sup>13</sup>

La aparición de la uveítis se describió de forma súbita o insidiosa; la duración del episodio se clasificó en limitado (duración menor a 3 meses) o persistente (duración mayor a 3 meses); el curso se describió como agudo (episodios caracterizados por aparición súbita y duración limitada), recurrente (episodios repetidos separados por periodos de inactividad sin tratamiento por más de 3 meses de duración) y crónico (uveítis persiste con recaída en menos de 3 meses después de discontinuar el tratamiento).<sup>13</sup>

La distribución anatómica de la inflamación ocular en población pediátrica varía entre las diferentes series de casos según la edad de los pacientes y según el espectro de enfermedades propias de cada área geográfica,<sup>11</sup> no obstante la uveítis anterior es la forma de compromiso ocular más común en la mayoría de series.<sup>3</sup> Estudios recientes sugieren que la mayoría de niños con uveítis tiene compromiso ocular limitado al segmento anterior,<sup>11</sup> sin embargo, en países en desarrollo, la uveítis posterior es una entidad importante cuya principal etiología corresponde a la toxoplasmosis ocular<sup>8,14,15</sup>

Respecto al grado de celularidad y turbidez en cámara anterior, la uveítis se catalogó de la siguiente manera (ver tablas 1 y 2):

TABLA A. CELULARIDAD EN CÁMARA ANTERIOR DEL SUN	
GRADO	CÉLULAS EN CAMPO*
0	<1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50
* Tamaño del campo: 1 mm por 1 mm en el rayo de hendidura	

Modificado de: Workshop I. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. American Journal of Ophthalmology. 2005 Sep;140(3):509–16.

### TABLA B. TURBIDEZ EN CÁMARA ANTERIOR DEL SUN

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	Ninguna
1+	Leve
2+	Moderado (detalles del iris y cristalino claros)
3+	Marcado (detalles del iris y cristalino borrosos)
4+	Intenso (humor acuoso coagulado con fibrina considerable)

Modificado de: Workshop I. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. American Journal of Ophthalmology. 2005 Sep;140(3):509–16.

La actividad de la uveítis se clasificó en inactiva (grado 0 de celularidad); empeoramiento de la actividad (aumento de 2 niveles de inflamación respecto a la celularidad de cámara anterior, turbidez vítrea o aumento de grado 3+ a 4+); mejoramiento de la actividad (disminución de 2 niveles de inflamación respecto a la celularidad de cámara anterior, turbidez vítrea o disminución a grado 0) y remisión (enfermedad inactiva por más 3 meses después de discontinuar el tratamiento para la enfermedad ocular) <sup>13</sup>.

#### **Clasificación etiológica:**

La uveítis como entidad clínica se divide en dos grandes grupos según su origen, uveítis infecciosa y no infecciosa.

Dentro de las uveítis infecciosas el *Toxoplasma gondii* ha sido identificado como la etiología más frecuente de uveitis posterior en todos los grupos etarios. <sup>3,10,11</sup>

La Toxocariasis es otro de los agentes infecciosos que se deben sospechar sobre todo en pacientes con granuloma focal. Las infecciones endógenas son otras causas importantes de uveítis, dentro de las que se destaca la candidiasis. <sup>11</sup>

Las uveítis no infecciosas tienen un fuerte componente inmuno-genético y una fuerte asociación con otras enfermedades reumatológicas o autoinmunes.

La entidad clínica más frecuentemente asociada con uveítis pediátrica es la Artritis idiopática juvenil (AIJ). Se define AIJ como una artritis de origen desconocido que inicia antes de los 16 años de edad y persiste por lo menos durante 6 semanas <sup>10</sup>(17). Subclasificada en siete subtipos según la ILAR (International League of Associations for Rheumatology), las categorías de AIJ de mayor asociación con cuadros uveíticos son la oligoartritis, poliartritis Factor-Reumatoide negativas, artritis psoriásica y artritis relacionada con entesitis.

La uveítis anterior relacionada con AIJ es el diagnóstico más frecuente en los pacientes menores de 10 años de edad. <sup>10</sup> Estudios recientes en Norteamérica y Europa han identificado que del grueso de la población pediátrica con uveítis, entre el 41 y el 67% está relacionado con AIJ. <sup>11</sup> En el Reino Unido la prevalencia de AIJ es 1 caso por cada 1000 niños de los cuales entre el 5 y el 30% desarrolla uveítis crónica. <sup>16</sup>

La uveítis asociada a AIJ es típicamente anterior, bilateral, no granulomatosa y tiene instauración insidiosa, curso crónico y reincidente.<sup>3</sup> En la mayoría de los pacientes con AIJ la uveítis se desarrolla después de instaurada la enfermedad articular, sin embargo la severidad de la inflamación ocular no está directamente relacionada con la severidad de la inflamación articular.<sup>11</sup>

Se ha descrito que entre el 10 y el 30% de los pacientes con Oligoartritis sufre de uveítis anterior, entre el 10 y 15% de los casos de artritis relacionada con entesitis desarrolla uveítis,<sup>10</sup> sin embargo en el contexto de pacientes pediátricos con artritis sistémicas y con poliartritis Factor-Reumatoide positivas la uveítis probablemente nunca ocurre.<sup>3</sup>

Algunas otras entidades clínicas asociadas con uveítis en población pediátrica son la enfermedad de Behcet, la Sarcoidosis, el síndrome de Tinu, las Espondiloartropatías, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome Vogt-Koyanagi-Harada entre otros.

- Behcet:

El diagnóstico de Behcet durante la infancia representa un reto clínico debido a que muchos de los pacientes no cumplen todos los criterios diagnósticos sino hasta después de cumplir 16 años de edad. El diagnóstico se basa en la presencia de úlceras orales recurrentes, en asociación con panuveítis con compromiso bilateral o vasculitis retiniana, úlceras genitales recurrentes, lesiones cutáneas (eritema nodoso, nódulos acneiformes, entre otros), y/o Test de "Patergia" positivo. La edad promedio para el inicio de uveítis por Behcet es entre los 10 y 15 años, y existe predominancia del género masculino.<sup>3</sup>

- Tinu:

El síndrome TINU es una entidad clínica poco común, que representa alrededor del 1.7% de todos los casos de uveitis en población adulta, sin embargo su prevalencia en población pediátrica suele ser mayor. La edad media de inicio es de 15 años de edad. El diagnóstico se basa en la existencia de Nefritis intersticial aguda asociada a uveítis anterior bilateral. Generalmente la nefritis se instaura primero que la uveitis, sin embargo pueden ocurrir simultáneamente o incluso en el orden inverso.<sup>3</sup> Se desarrolla principalmente en mujeres con una relación de 3:1.<sup>10</sup>

- Sarcoidosis:

La Sarcoidosis infantil es una enfermedad inflamatoria granulomatosa multisistémica poco común que se presenta como una triada de artritis, uveítis y lesiones cutáneas en niños pequeños, mientras que en los niños mayores se presenta con mayor frecuencia con compromiso pulmonar. La manifestación ocular más común en pacientes con Sarcoidosis es la uveítis anterior granulomatosa, con presencia de nódulos iridianos y sinequias,<sup>3</sup> sin embargo puede presentarse también como una uveítis posterior multifocal con granulomas coriorretinianos, posiblemente relacionado con vitreítis y edema del disco óptico.<sup>10</sup> El compromiso ocular relacionado con Sarcoidosis es más común en niños pequeños.<sup>11</sup>

- Kawasaki



La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, en la que los pacientes pueden desarrollar un cuadro de uveítis anterior leve autolimitada.

### **Manifestaciones clínicas y curso de la enfermedad:**

La uveítis pediátrica puede ser asintomática en muchos pacientes principalmente cuando se instaura de forma insidiosa y tiene curso crónico, en esos casos el diagnóstico de uveítis se establece con frecuencia durante un control de rutina.<sup>10, 16</sup>

Cuando la instauración de la inflamación ocular es aguda, los principales síntomas que llevan a consultar al oftalmólogo son ojo rojo hasta el 25%, disminución de la agudeza visual 23%, dolor ocular alrededor del 7%, miodesopsias 6%, y fotofobia menos del 4%.<sup>4,17</sup>

El curso de la enfermedad dependerá del tipo de uveítis y de su asociación con otras entidades clínicas. Algunos casos, predominantemente las de origen infeccioso resolverán con la instauración del tratamiento adecuado, otros casos como la enfermedad de Kawasaki tendrán un curso autolimitado y de menor gravedad, mientras que la mayoría de casos idiopáticos y aquellos asociados con enfermedades sistémicas de origen autoinmune suelen tener un curso crónico caracterizado por inflamación importante y complicaciones que pueden persistir a largo plazo.<sup>11</sup>

### **Tratamiento**

El tratamiento de las uveítis pediátricas depende principalmente de su etiología. El elemento de mayor importancia para su adecuado manejo es la identificación o exclusión de etiologías infecciosas y de síndromes mascarada previo a la administración de tratamientos antiinflamatorios o inmunomoduladores.<sup>3</sup>

El objetivo principal de cualquier tratamiento es eliminar las células inflamatorias de ojo.<sup>10</sup> En el contexto de una uveítis de origen infeccioso el tratamiento estará sujeto a la sensibilidad específica del patógeno y al manejo de los síntomas asociados a dicha infección.

Cuando se ha descartado el origen infeccioso de la inflamación ocular, el primer paso en el tratamiento es la aplicación de corticoides tópicos administrados inicialmente en alta frecuencia para disminuir rápidamente la inflamación ocular. Cuando se logra controlar la inflamación, se disminuye gradualmente la dosis de corticoide tópico hasta el menor nivel posible.<sup>10, 7</sup>

Otra estrategia de control agresivo de la inflamación ocular es la aplicación de corticoide mediante inyecciones perioculares. Esta estrategia es útil para el manejo inicial, sin embargo no es recomendable para el control de la inflamación a largo plazo, especialmente porque en población pediátrica requiere procedimientos adicionales como anestesia o sedación que suponen riesgos agregados.<sup>11</sup>

La elevación de la presión intraocular causada por esteroides tópicos es más común y más severa en niños que en adultos y es dosis-dependiente <sup>11</sup> siendo esta una de las múltiples razones por las que se hace necesario escalar el tratamiento.

En caso de falla terapéutica con tratamiento tópico o la presencia de complicaciones y/o factores de mal pronóstico visual, los corticoides sistémicos son una excelente opción terapéutica en población pediátrica. Deben administrarse durante ciclos cortos (6-8 semanas) a dosis altas debido a los múltiples y severos efectos adversos asociados al uso prolongado. Dentro de estos encontramos la supresión del eje Hipotálamo - hipófisis – suprarrenal, ganancia de peso, hipertensión, osteoporosis, necrosis ósea aséptica, retardo del crecimiento que es dosis dependiente posiblemente resultante de la inhibición directa del crecimiento óseo, así como de la inhibición sobre la producción de hormona de crecimiento<sup>7</sup> que no es reversible con la administración de hormona de crecimiento exógena,<sup>11</sup> osteoporosis, infecciones secundarias, hiperglicemia, alteraciones electrolíticas y alteraciones comportamentales entre otros.

En el caso de pacientes dependientes de corticoides, en quienes no es posible mantener la inflamación controlada al disminuir las dosis de corticoide, en caso de complicaciones oculares serias o factores de riesgo para desarrollarlas, y debido a la tendencia natural a la cronicidad de las uveítis pediátricas se recomienda administrar ahorradores de corticoide, usualmente de preferencia Metotrexate (MTX). <sup>3, 11</sup>

El Metotrexate es el agente inmunomodulador más ampliamente utilizado en niños con uveítis por su alto perfil de seguridad. Es un análogo del folato que actúa como inhibidor de la dihidrofolato reductasa y por lo tanto disminuye la replicación de ADN y la transcripción de ARN predominantemente en las células T y B y demás células de rápida replicación. <sup>3</sup>

Se administra semanalmente, a dosis orales de 10 a 30 mg/m<sup>2</sup>. En población pediátrica su absorción puede ser variable por lo cual una alternativa es la administración subcutánea. <sup>11</sup>

Se ha descrito que para lograr el control de la inflamación ocular se requiere alcanzar niveles séricos estables de MTX, lo cual toma alrededor de 8 semanas de tratamiento. Aunque el control de la inflamación ocular con MTX es excelente, existen casos de falla terapéutica en los cuales no se logra control efectivo de la inflamación o en los que ocurren frecuentes recaídas (más de 2-3 por año) por lo cual se hace necesario escalar la terapia inmunosupresora.

En un estudio de uveítis asociada a AIJ se incluyeron 22 pacientes de los cuales 18 (82%) mostró mejoría de la inflamación ocular con por lo menos disminución de 2 grados de células en la cámara anterior durante un año. De esos, en 15 pacientes se logró controlar la actividad inflamatoria por completo durante el primer año de tratamiento con una media de 0.5 años, sin embargo 3 de los pacientes mostraron mejoría con el MTX pero nunca alcanzaron completo erradicación de la inflamación ocular. <sup>18</sup>

En otra serie de casos de Samson y colaboradores, en la que se revisaron historias clínicas de 160 pacientes adultos con uveítis crónica no infecciosa que no respondía a terapia antiinflamatoria convencional con corticoides se reportó control de la inflamación ocular en

el 76.2% de los pacientes tras la administración de MTX de los cuales el 8.1% desarrolló eventos adversos como elevación de enzimas hepáticas y leucopenia.<sup>7</sup>

Basado en discusión de expertos, la impresión clínica de muchos especialistas en uveítis es que la efectividad del MTX oscila entre el 60 y 76%, similar a lo que ocurre en casos de artritis.<sup>11,19, 30</sup>

Adicional al porcentaje de falla terapéutica en el control de la inflamación con la administración de MTX, existen importantes efectos adversos dentro de los cuales se destacan molestias gastrointestinales tales como estomatitis ulcerativa y diarrea, que en el contexto de la población pediátrica puede interferir con el adecuado crecimiento del paciente, toxicidad hepática cuya principal manifestación es la elevación de las transaminasas y supresión de la médula ósea, para lo cual se recomienda la administración de ácido fólico.<sup>7</sup>

En pacientes adolescentes sexualmente activos que están siendo tratados con MTX es indispensable la prevención de embarazos debido a su alto potencial teratogénico.<sup>11</sup>

Existe un grupo de inmunosupresores de segunda línea que han sido utilizados para el tratamiento de la uveítis pediátrica refractaria al tratamiento convencional que ha mostrado resultados poco concluyentes que incluye: *Azatioprina*, que interfiere con la síntesis y la incorporación de purinas al ADN y ARN y cuyo potencial tóxico incluye supresión de la médula ósea, náuseas e infecciones secundarias, *Micofenolato mofetil* que interfiere en la síntesis de novo de purinas al inhibir no-competitivamente la deshidrogenasa inosina-monofosfato, involucrada en la proliferación de linfocitos T y B (14), *Ciclofosfamida* y *Clorambucil*, agente alquilantes que previene la reproducción celular mediante la generación de puentes con el ADN que interfieren en los procesos de transcripción y replicación de los mismo. Tienen gran potencial para generar eventos adversos tales como cistitis hemorrágica, alopecia, anemia, supresión ovárica y azoospermia.<sup>11, 7</sup> La *Ciclosporina* que interfiere en la habilidad de los linfocitos T-helper para convertirse en células presentadoras de antígeno, así como interfiere también en la expresión de IL-2 y su receptor. Produce serios eventos secundarios tales como nefrotoxicidad, hiperplasia gingival, hirsutismo, hiperlipidemia, hepatotoxicidad y trastornos neurológicos y gastrointestinales.<sup>7 20</sup>

Aunque la fisiopatología exacta de la uveítis no está completamente dilucidada, se ha comprobado que la presencia de TNF $\alpha$  (Factor de necrosis tumoral alfa) como mediador inflamatorio tanto a nivel sérico como en humor acuoso está estrechamente relacionada con la severidad y la probabilidad de recurrencias de cuadros uveítics.<sup>5</sup>

El TNF- $\alpha$  media sus efectos a través de dos receptores conocidos como p55 (TNF-R1) y p75 (TNF-R2) y ejerce su efecto proinflamatorio mediante la activación de macrófagos y linfocitos T, la producción de citoquinas proinflamatorias y la regulación a la alta de moléculas de adhesión endotelial.<sup>21</sup>

En un estudio realizado por Santos Lacombe *et al*, se demostró que la inyección intravítrea de TNF $\alpha$  en ratones, resultaba en uveítis aguda con infiltración de polimorfonucleares. Por otro lado, en 1998 Dick *et al*. evidenciaron que la inhibición del TNF- $\alpha$  mediante la

administración de una proteína de fusión al receptor p55 del TNF $\alpha$  lograba disminuir la inflamación ocular.

Se ha descrito que el bloqueo del TNF $\alpha$  desvía la respuesta inmune hacia una respuesta de tipo Th2, favoreciendo el aumento de la fracción de células CD4+ que expresan citoquina anti-inflamatoria IL-10, lo cual contribuye a controlar el proceso inflamatorio uveal.<sup>21</sup>

Dos de los medicamentos biológicos más utilizados para el tratamiento de uveítis pediátricas refractarias a las terapias inmunosupresoras convencionales y con alto riesgo de deterioro visual son *Adalimumab* e *Infliximab*, bloqueadores de Factor de Necrosis Tumoral alfa.<sup>3</sup>

*Infliximab* es un anticuerpo monoclonal quimérico de humano y ratón (75% humano, 25% ratón),<sup>22</sup> dirigido específicamente contra TNF $\alpha$  soluble y unido a membrana.<sup>23</sup> Reduce los niveles de interleucina 6 y otras quimoquinas involucradas en el proceso inflamatorio uveal tales como la MCP-1 y moléculas de adhesión como la ICAM-1.<sup>24</sup>

*Adalimumab*, es un anticuerpo monoclonal recombinante humano, de administración subcutánea, que al igual que el *Infliximab* se une estrechamente al TNF $\alpha$  tanto soluble como el que se encuentra unido a membrana, bloqueando su interacción con sus receptores. Por su origen exclusivamente humano *adalimumab* muestra menor potencial para desencadenar reacciones alérgicas.<sup>21</sup>

Los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales quiméricos usualmente desarrollan autoanticuerpos dirigidos en su contra (HACA por sus siglas en inglés), lo cual por un lado puede contribuir al desarrollo de otras enfermedades autoinmunes, y adicionalmente puede disminuir la efectividad del medicamento. Por este motivo se recomienda la administración de MTX u otros DMARDs como cotratamiento para contrarrestar los efectos de los HACA.<sup>16 25, 26</sup>

Se han realizado múltiples reportes de caso, y unos pocos estudios prospectivos y retrospectivos que demuestran la efectividad de *Adalimumab* e *Infliximab* en el control de la inflamación ocular en uveítis no infecciosa que oscila entre el 72 y el 88%.<sup>24, 21, 23, 2, 6</sup> Actualmente no existen estudios clínicos aleatorizados, que comparen la efectividad de los diferentes medicamentos biológicos en población pediátrica.<sup>23, 25, 20</sup>

De acuerdo a los resultados de la revisión sistemática y meta-análisis realizado por Simonini et al. no hay diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.08$ ) en la respuesta al tratamiento con *Adalimumab* o con *Infliximab* en niños menores de 16 años con uveítis crónica, sin embargo ambos fueron significativamente superiores a Etanercept ( $p<0.001$ ).<sup>27</sup>

### **Efectos adversos:**

Los efectos adversos esperables de la administración de anti-TNF $\alpha$  pueden dividirse en inmediatos o tardíos.

Los efectos inmediatos incluyen dolor en el sitio de la inyección y reacciones durante la infusión tales como fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, tos, dolor torácico, disnea, taquicardia, hipotensión o hipertensión, rubor facial, prurito, urticaria, e incluso reacciones anafilácticas graves. Los efectos tardíos por otro lado están relacionados a infecciones; principalmente tuberculosis (TBC), micosis endémicas e infecciones por bacterias intracelulares.<sup>28</sup>

La tuberculosis es la infección más temida durante el tratamiento biológico con anti-TNF por lo cual previo al inicio del tratamiento se debe realizar una prueba de hipersensibilidad tardía (PPD) y una radiografía de tórax. Es de vital importancia vigilar estrechamente la evolución del paciente y proporcionar tratamientos antimicrobianos precozmente durante cualquier proceso infeccioso que se pueda desarrollar y en los pacientes con alto riesgo de TBC como es el caso de nuestra población, es necesario verificar anualmente la presencia de infección o reactivación de la TBC.<sup>29</sup>

Otros posibles efectos adversos menos comunes son neoplasia (linfoma), síndrome lupus-like, vasculitis, nefritis y síndromes desmielinizantes, manifestaciones clínicas posiblemente mediadas por la aparición de autoanticuerpos.

Se han descrito casos de empeoramiento de la inflamación ocular durante el tratamiento biológico lo cual pone de manifiesto que la terapia biológica con anti-TNF $\alpha$  no es una 100% efectiva para el control de la uveítis, sin embargo en ningún estudio la tasa de empeoramiento ha sido mayor al 4%.<sup>30,6</sup> En los casos en que se obtuvo buena respuesta inicial que disminuyó con el tiempo, se ha propuesto hacer switch a otros medicamentos biológicos.<sup>31</sup> Algunas otras causas que conllevan a suspensión del medicamento incluyen insuficiencia cardíaca, hemorragia intestinal, reacciones infusionales graves, e infecciones, predominantemente TBC.

Lerman et al describieron recientemente que existe una alta tasa de recaídas de la inflamación ocular tras la discontinuación de la terapia biológica como consecuencia de haber alcanzado la remisión, lo cual puede conllevar a reiniciar el tratamiento biológico o en algunos casos a prolongar la duración del mismo indefinidamente, sin que se conozca con certeza su consecuencia a largo plazo.<sup>33</sup>

Adicional al tratamiento sistémico para el control de la inflamación ocular, según la presentación y la evolución de la uveítis, será necesario administrar medicamentos adicionales tales como midriáticos tópicos, para disminuir la probabilidad de sinequias, antiinflamatorios no-esteroides (AINES) como terapia adjuvante para prevenir efecto de rebote con la disminución gradual de los corticoides.<sup>7,10,16</sup>

Ningún tratamiento es inocuo por lo cual los pacientes pediátricos que estén recibiendo terapia inmunomoduladora sistémica requieren seguimiento cercano para verificar control de la inflamación y evolución de la enfermedad, e identificar efectos del tratamiento sobre crecimiento, nutrición, desempeño escolar, y desarrollo de enfermedades infecciosas.<sup>11</sup>

Existe contraindicación para la administración de vacunas vivas atenuadas como la varicela-zoster, MMR, BCG entre otras, en niños que reciben corticoides a dosis altas o medicaciones inmunosupresoras tales como el MTX y anti-TNF alfa. Sin embargo, en aquellos que reciben

dosis de prednisona menores de 2mg/kg o menos de 20 mg/día si se puede administrar dichas vacunas.<sup>11</sup>

### **Complicaciones:**

La dificultad en el examen clínico, la demora en el diagnóstico, la existencia de enfermedad inflamatoria desde la niñez y a lo largo de la vida son desafíos propios de la uveítis en población pediátrica que aumentan el riesgo de complicaciones. Las complicaciones más comunes de las uveítis pediátricas según reportes en la literatura son queratopatía en banda, sinequias posteriores, cataratas, hemorragias vítreas, edema macular cistoide, membranas epiretinales, hipertensión intraocular (definida como presión  $\geq 21$  mmHg que requiera intervención), glaucoma, hipotonía ocular (definida como PIO  $\leq 5$  mmHg) y edema del disco.<sup>3,4,7,10,11,17</sup>

### **Pronóstico:**

El pronóstico visual de la uveítis pediátrica es uno de los asuntos más sensibles de la enfermedad por las repercusiones que tiene sobre la calidad de vida.

Los pacientes con instauración del cuadro uveítico antes de los 7 años de edad tienen peor pronóstico visual que aquellos en quienes se desarrolla la enfermedad a mayor edad, como consecuencia de la plasticidad cerebral y desarrollo de la corteza visual. La principal causa de morbilidad visual secundaria a uveítis es el edema macular cistoide (EMC), sin embargo en niños con instauración del cuadro uveítico antes de los 7 años de edad el desarrollo de cataratas, glaucoma y hemorragias vítreas entre otros, son importantes desencadenantes de ambliopía y por lo tanto de disminución en la visión.<sup>3</sup>

La presencia de ANAs, enfermedad bilateral, uveítis posterior, panuveítis, inflamación severa en el momento de la presentación, sinequias posteriores, neuropatía glaucomatosa, queratopatía, sexo femenino, la presencia de flare, independiente de la celularidad en cámara anterior y el desarrollo temprano de uveítis, previo a la instauración de la artritis en pacientes con AIJ, se han descrito como predictores de mal pronóstico visual.<sup>3,4,10</sup>

Existe una condición única durante la niñez y es la posibilidad de desarrollar *ambliopía* secundaria a la disminución en los estímulos visuales sobre la corteza visual durante periodos críticos del desarrollo y la plasticidad cerebral, que ocurre principalmente durante los primeros 7 años de vida. Los mecanismos mediante los cuales se disminuye la estimulación cerebral en el contexto de un cuadro uveítico son la opacificación de los medios, la formación de cataratas como consecuencia del tratamiento con corticoides tópicos y el desarrollo de complicaciones, principalmente EMC.<sup>7,10,11</sup>

**TABLA C. TABLA DE RESUMEN DE ARTÍCULOS:**

Estudio	Diseño	Muestra	Resultados
Superior efficacy of Adalimumab in treating Childhood refractory chronic uveitis when used as First biologic modifier drug	Prospectivo Grupo 1 recibió ADA 1ero Grupo 2 recibió ADA después de falla de INF	26 pacientes (14 M, 12 H)	Grupo 2 con menor probabilidad de descontinuar esteroides durante los primeros 12 meses de tto (Mantel-Cox $\chi^2_{24.12}$ , $p < 0.04$ ) Grupo 1 mayor probabilidad de remisión de uveitis durante tto Con ADA (median $\pm$ SE: 18 $\pm$ 1.1 vs 4 $\pm$ 0.6 months, CI 95%: 15.6-27.5 vs 2.7-5.2, Mantel-Cox $\chi^2_{10.12}$ , $p < 0.002$ ).
Adalimumab therapy for childhood uveitis Liza b. Vazquez-cobian,	Cohorte prospectiva	14 (9 asociada a AIJ y 5 idiopáticas)	La inflamación disminuyó en 21/26 ojos (80.8%), 4 ojos permanecieron estables (15.4%), y 1 empeoró (3.8%) ( $P < .001$ ; Test de Wilcoxon de 2 colas). No se observaron eventos adversos significativos.
Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis Luciano Bravo-Ljubetic	Cohorte prospectiva Prospective de niños con uveitis no infecciosa refractaria	15 pacientes (12 niñas)	El tratamiento fue efectivo en 9 pacientes (60%), levemente efectiva en 2 (13%), No efectivo en 2 (13%), y produjo empeoramiento en 2 (13%). En pacientes con AIJ la respuesta fue efectiva en 6 casos (60%), levemente efectiva en 2 (20%), y no efectiva en 2 (20%).
Biological response modifier therapy for refractory childhood Uveitis Michael Gallagher	Casos y controles retrospectivos no comparativos de pacientes pediátricos con uveitis en terapia biológica.	23 pacientes	En el grupo de <u>infliximab</u> 16 de 26 ojos (62%), y 10 de 13 pacientes (77%) demostraron mejoría en agudeza visual. 20 de 26 ojos (77%) demostraron mejoría en el grado de inflamación. En el grupo de <u>adalimumab</u> , 4 de 10 ojos (40%) demostraron mejoría en agudeza visual, 5 de 10 ojos (50%) demostraron mejoría en el grado de inflamación. 4 de 10 ojos (40%) en el grupo de <u>daclizumab</u> demostraron mejoría en agudeza visual y 8 de 10 ojos (80%) demostraron mejoría en el grado de inflamación.
Current Evidence of Anti-tnfa treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a Systematic review and meta-analysis approach of individual drugs Gabriele Simonini	Revisión sistemática de la literature desde enero 2000 hasta -Oct 2011. (EMBASE, Ovid MEDLINE, Evidence Based Medicine Reviews–ACP Journal Club, Cochrane, EBM Reviews.)	229 niños (ADA n=31; ETA n=54 and INF n=144).  1 ECC y 22 revisiones retrospectivas.	No se encontró diferencia entre las proporciones de respuesta entre ADA and INF ( $X^2_{3.06}$ , $p=0.08$ ), sin embargo ambos demostraron mayor eficacia que ETA (ADA vs ETA $x^2_{20.9}$ , $p < 0.001$ ; INF vs ETA $x^2_{20.9}$ , $p < 0.001$ ).

## PROPÓSITO Y OBJETIVOS:

**Propósito:** Generar información que sustente el uso del tratamiento biológico para el manejo de la uveítis pediátrica no infecciosa.

### Objetivos:

#### **Objetivo general:**

Describir las características clínicas de la uveítis pediátrica en un grupo de pacientes colombianos y su comportamiento en relación con el tratamiento sistémico administrado.

#### **Objetivos específicos:**

1. Describir características poblacionales (Edad, Sexo, Comorbilidades...)
2. Estimar la frecuencia de:
  - Uveítis anterior, intermedia y posterior
  - Ceguera y ambliopía
3. Determinar el nivel de control de la inflamación ocular de acuerdo a medicamento administrado (Infliximab, Adalimumab o MTX) según sexo y edad.
4. Describir la frecuencia de los factores que determinaron el cambio de MTX a otro medicamento según su causa: por falla terapéutica o por toxicidad
5. Describir tiempo de tratamiento necesario para alcanzar control para cada uno de los tratamientos
6. Determinar si existe o no asociación entre el tratamiento de la uveítis pediátrica no infecciosa (metotrexate o biológicos) y el nivel de control de la inflamación ocular.

## METODOLOGÍA

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio analítico, de tipo cohorte retrospectiva para determinar el efecto del tratamiento biológico con anti-TNF $\alpha$  en el control de la inflamación ocular en uveítis pediátrica no infecciosa refractaria al Metotrexate. Se describieron las características clínicas de las uveítis pediátricas, características epidemiológicas, la patología reumatológica de base, localización anatómica de la uveítis, grado de actividad y eventos adversos en los pacientes refractarios al tratamiento con Metotrexate, en comparación con población de similares características que responden al tratamiento con Metotrexate, de los pacientes que asistieron a consulta de inmunología ocular con la Doctora Alejandra de la Torre en Bogotá, entre 2009 y 2015, que cumplieran con los criterios de inclusión. Es importante aclarar que la Dra. de la Torre es la única uveóloga del país y que su consultorio particular es centro de referencia nacional e internacional para este tipo de patologías.



## HIPÓTESIS

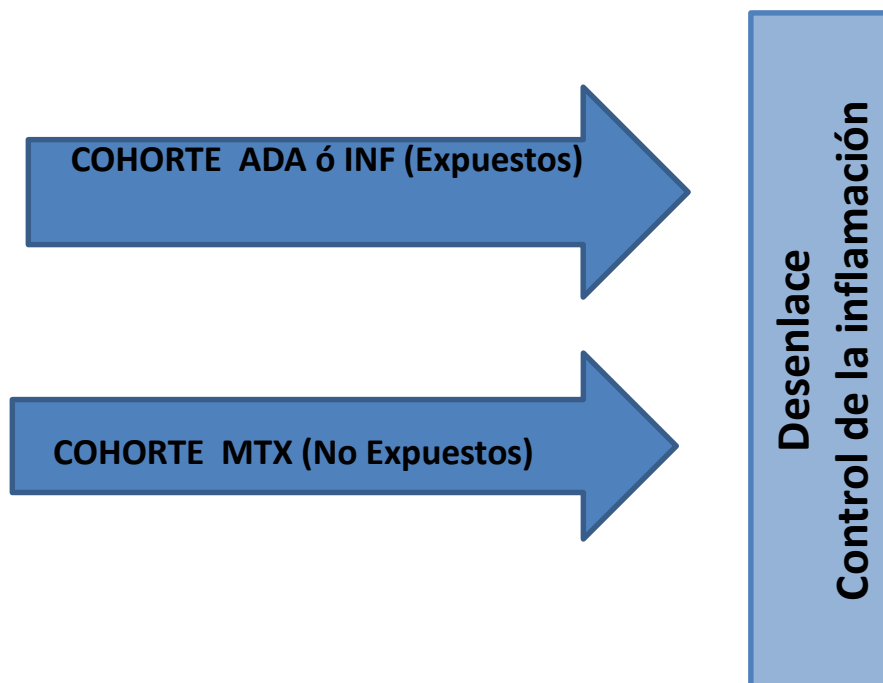
### a. Conceptual:

Los biológicos se constituyen como una alternativa de tratamiento de la uveítis pediátrica no infecciosa refractaria al Metotrexate, que es la primera línea de tratamiento de la uveítis.

### b. Operativas:

- Nula: Anti-TNFa < MTX
- Alterna: Anti-TNFa = ó > MTX

## DIAGRAMA DEL DISEÑO



Cohorte Expuesta: Pacientes pediátricos que consultaron asistieron a consulta de inmunología ocular con la Doctora Alejandra de la Torre en Bogotá entre 2009 y 2015 con diagnóstico de uveítis no infecciosa refractario a Metotrexate, en quienes se haya instaurado tratamiento biológico con Adalimumab e Infliximab.

Cohorte no expuesta: Pacientes pediátricos que asistieron a consulta de inmunología ocular con la Doctora Alejandra de la Torre en Bogotá entre 2009 y 2015 con diagnóstico de uveítis no infecciosa controlados con Metotrexate.

## **POBLACIÓN**

La seleccionaron pacientes provenientes de consulta de Inmunología Ocular y se hizo una revisión detallada de las historias clínicas.

- Diseño poblacional no probabilístico por conveniencia
- 35 pacientes pediátricos con uveítis no infecciosa

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión Expuestos (Terapia Biológica)**

- Paciente menor de 18 años.
- Diagnóstico de uveítis
- No respuesta al Metotrexate
  - No respuesta inicial (más de 8 semanas de tratamiento)
  - Persistencia de recaídas a pesar del tratamiento
- Intolerancia al Metotrexate

### **Criterios de inclusión No Expuestos (MTX)**

- Paciente menor de 18 años.
- Diagnóstico de uveítis no infecciosa sensible a Metotrexate

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de uveítis infecciosa
- Datos insuficientes en la historia clínica.

### **Instrumentos**

Se desarrolló un instrumento de recolección de datos extraídos de las historias clínicas en EPI-INFO y posteriormente se tabularon los datos en una base de datos electrónica.

El formulario de recolección de datos fue realizado en EPI-INFO, estandarizado por los investigadores. Se garantiza confidencialidad y seguridad mediante la codificación de los datos

### **Trabajo de campo**

Se realizó revisión de listado RIPS (*Registro Individual de Prestaciones de Salud*) de la consulta de inmunología ocular de la Doctora Alejandra de la Torre con el fin hacer un listado de pacientes susceptibles a ser incluidos en el estudio.

Se realizó revisión de Historias clínicas detallada de los mismos previa firma de consentimiento informado por parte de los pacientes.

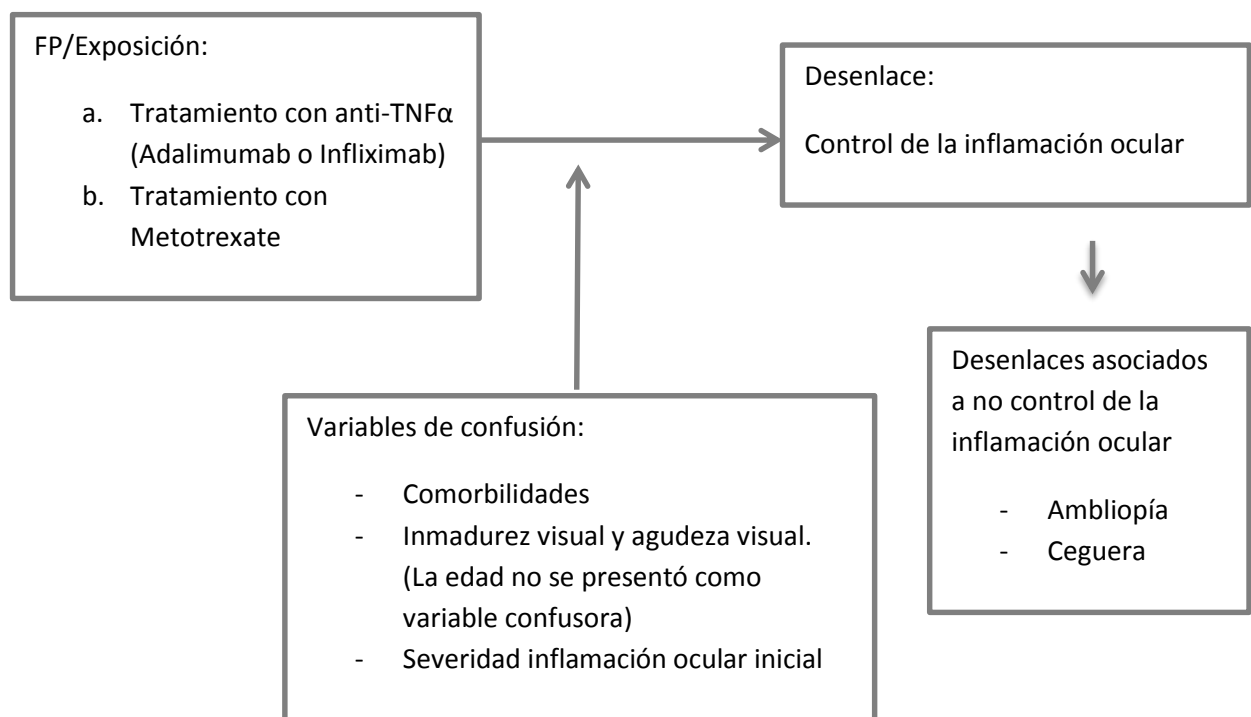
**TABLA D. TABLA RESUMEN DE VARIABLE**

#	NOMBRE	FUNCIÓN	INDICADOR	CÓDIGO	NATURALEZ A	TIPO
1	Inflamación ocular	Dependiente 1	Clasificación del SUN (células en c/a)	0= 0 + 1= 0.5 + 2= 1 + 3=2 + 4=3 + 5= 4+	Cuanti	D
2	Infliximab (Remicade)	Independiente		Ada	Quali	
3	Adalimumab (Humira)	Independiente		Inf	Quali	
4	Dosis	Descriptiva	Mg / Kg peso		Cuanti	C
	Peso	Descriptiva	Kg		Cuanti	C
	Talla	Descriptiva	Cm		Cuanti	C
5	Sexo	Descriptiva		1= Masculino 2= Femenino	Quali	
6	Edad	Descriptiva	Años cumplidos a la hora del diagnóstico de uveítis	0= Menores de 1 año 1, 2, 3..	Cuanti	D
7	Comorbilidad o etiología	Confusión	Otra enfermedad	0= Ninguno/Idiopática 1= AIJ 2= Sarcoidosis 3= Behcet 4= Espondiloartropatías 5= Kawasaki 6= VKH 7= Tinu	Quali	
8	Agudeza Visual	Descriptiva	Test de Snellen Test de Lea	1= 20/20 - 20/30 2= 20/40 - 20/70 3= 20/100 - 20/150 4= 20/200 - 20/400	Cuanti	D
9	Eventos adversos	Descriptiva	TB Infección micótica Infección Bacteriana HBV Alergia LES- like Sx Linfoma Falla hepática Falla cardiaca	Cada uno de los eventos 1= SI 2= NO	Quali	

			Sistema nervioso			
10	Tratamiento Inmunomodulador	Independiente		0= Ninguno 1= Metotrexate 2= Azatioprina? 3 = Esteroides 4 = Micofenolato Mofetil	Quali	
11	Dosis inmunomodulador	Independiente	Mg/kg peso		Cuanti	C
12	Tratamiento previo			0= Ninguno 1= Metotrexate 2= Azatioprina 3 = Esteroides 4 = Micofenolato Mofetil	Quali	
13	Ceguera	Dependiente 2	Agudeza visual $\leq 20/200$	1= No 2= Unilateral 3= Bilateral	Quali	
14	Ambliopía	Dependiente 3			Quali	
15	Uveítis anterior	Descriptiva Clínica		1 = Sinequias 2 = Hiperemia 3 = PK endoteliales 4 = Sinequias 5 = Queratopatía	Quali	
16	Uveítis intermedia	Descriptiva Clínica		1 = Snowballs 2 = Snowbanks 3 = Vitreítis anterior	Quali	
17	Uveítis posterior	Descriptiva Clínica		1 = Vitreitis posterior 2 = DR 3 = DVP 4 = Papilitis 5 = Vasculitis	Quali	
18	Eventos adversos al Metotrexate	Descriptiva Clínica		1= Intolerancia GI 2= Elevación de LFTs 3= Rash cutáneo 4= Discrasias sanguíneas	Quali	
19	Curso de la enfermedad		Evolución en meses	Fecha de inicio de tto	Cuanti	D
20	Número de recaídas		Recaídas	1= Desde inicio anti-TNF	Cuanti	D

				2= Desde inicio de MTX		
2 1	Factores determinantes de cambio de tto			1 = Intolerancia al MTX 2 = Falta de control inflamación ocular luego de 8 semanas de tratamiento	Quali	
2 2	Tiempo de respuesta clínica		Semanas		Cuanti	C

### DIAGRAMA DE VARIABLES



**CALIDAD DEL DATO:**

Sesgo	Estrategia de control
Selección	Estrictos criterios de inclusión y exclusión
Información	Revisión exhaustiva de las historias clínicas
Confusión	Identificación de variable de confusión: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Inmadurez visual y agudeza visual. (la edad no se comportó como variable confusora)</li><li>▪ Comorbilidad</li><li>▪ Severidad de la inflamación ocular inicial</li></ul> No se identificaron variables confusora

**Prueba piloto**

Ver ANEXO 1. Instrumento de recolección de datos

**ANÁLISIS****Programas estadísticos**

- Epi-Info 7 para instrumento de recolección
- Excel para la creación de base de datos
- SPSS versión 22 para análisis de base de datos
- Epidat

**Técnica de análisis:**

- Descripción poblacional y de eventos clínicos
- Prueba de hipótesis
- Regresión logística
- Análisis de proporciones individuales

**Análisis univariado:**

Frecuencias, Porcentajes, Tasas, SD y CI de:

- Sexo femenino y masculino
- Edad
- Diagnóstico
- Uveítis anterior, intermedia y posterior
- Ceguera y ambliopía

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

En la resolución 8430 de 1993 en su artículo 11 se considera que este estudio está clasificado como:

b. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Nuestra investigación involucra registros clínicos de pacientes pediátricos en riesgo de sufrir pérdida permanente de la visión a quienes se les ha administrado inmunosupresores sistémicos. Entendemos que al tratarse de población pediátrica que se considera población vulnerable, es necesario contar con la autorización de los padres de los pacientes cuyos registros decidimos incluir en el estudio.

Consideramos que la información derivada de nuestra investigación favorecerá no solo a los pacientes incluidos en el estudio sino que también dará luz respecto al mejor manejo de la uveítis pediátrica no infecciosa lo cual favorecerá la disminución de complicaciones que deterioren la calidad de vida de los pacientes.

Declaramos que aunque uno de nuestros investigadores está laboralmente asociado al laboratorio Sanofi, no existe convenio ni patrocinio por parte del mismo en este proyecto.



## RESULTADOS

**Tabla 1. Características generales y compromiso ocular**

<b>Característica</b>	<b>(n=35)</b>	<b>% ± DS</b>
<b>Sexo (F)</b>	16	45,7
<b>Edad Actual © (años)</b>	12,62	± 5,15
<b>Edad Inicio Síntomas ©(años)</b>	9,08	± 5,16
<b>Edad de diagnóstico © (años)</b>	8,93	± 5,18
<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>(n=35)</b>	<b>%</b>
<b>Idiopática</b>	28	80,0
<b>VKH</b>	3	8,5
<b>AIJ</b>	2	5,7
<b>Miscelaneo*</b>	2	5,7
<b>COMPROMISO OCULAR</b>	<b>(n=35)</b>	<b>%</b>
<b>AO</b>	32	91,4
<b>OD</b>	1	2,9
<b>OI</b>	2	5,7
<b>Ceguera°</b>	9	25,7
<b>Ambliopía</b>	2	5,7
<b>AGUDEZA VISUAL</b>	<b>(n=35)</b>	<b>%</b>
<b>OD</b>		
<b>20/20-20/30</b>	15	42,9
<b>20/40-20/70</b>	10	28,6
<b>20/80-20/150</b>	4	11,4
<b>20/200-20/400</b>	5	14,3
<b>OI</b>		
<b>20/20-20/30</b>	14	40
<b>20/40-20/70</b>	10	28,6
<b>20/80-20/150</b>	4	11,4
<b>20/200-20/400</b>	5	14,3
<b>LOCALIZACIÓN ANATÓMICA</b>	<b>(n=35)</b>	<b>%</b>
<b>Panuveítis</b>	29	82,9
<b>Anterior</b>	27	77,1
Sinequias	8	22,9
Hiperemia	16	45,7
PKs endoteliales	8	22,9
Queratopatía en banda	4	11,4
<b>Intermedia</b>	23	65,7
Snowballs	6	17,1
Snowbanks	5	14,3
Catarata	9	25,7

Vitreitis anterior	7	20
<b>Posterior</b>	27	77,1
DR	3	8,6
DVP	7	20
Papilitis	1	2,9
Vaculitis	7	20
EMC	7	20
Opacidad de medios	5	14,3
<b>INFLAMACIÓN</b>	<b>(n=35)</b>	<b>%</b>
Celularidad cámara anterior	30	85,7
Celularidad polo posterior	24	68,6

© Las variables continuas son representadas con media  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas son representadas con frecuencia (% porcentaje); **VKH: Vogt-Koyanagi-Harada; AIJ: Artritis Idiopática Juvenil; AO: ambos ojos; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; PK: precipitados queráticos; DR: desprendimiento de retina; DVP: desprendimiento vítreo posterior; EMC: edema macular cistoide**; ; \* Correspondieron a un caso de Espondiloartropatías no diferenciadas y otro a Artritis Reumatoidea, ° Sólo se presentó un caso de ceguera bilateral.

El 45.7% de la población estudiada correspondía al sexo femenino, cuya edad promedio de inicio de síntomas y de diagnósticos de 9 años. El 80% de los casos fueron uveítis idiopáticas, seguido por Vogt-Koyanagi-Harada (8,5%) y AIJ (5,7%). Se presentaron un caso de Espondiloartropatía no diferenciada y un caso mixto de Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico.

El 91,4% presentó compromiso ocular bilateral, sin embargo de los 9 casos que presentaron ceguera, solo uno fue bilateral. Se documentaron 2 casos de ambliopía. La agudeza visual más prevalente fue entre 20/20 - 20/30 para ambos ojos. El 82,9% de la población estudiada presentó panuveítis. Los segmentos más frecuentemente comprometidos fueron cámara anterior y polo posterior, cuyos hallazgos más prevalentes fueron Hiperemia y sinequias para segmento anterior, y Desprendimiento del Vítreo Posterior (DVP) y Edema Macular Cistoide (EMC) para polo posterior.

El 85,7% de los pacientes presentaron celularidad en cámara anterior, siendo 0.5+ el valor más frecuente. 24 (68,6%) pacientes presentaron celularidad vítrea, siendo 1+ el hallazgo más frecuente.

**TABLA 2. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON UVEÍTIS PEDIÁTRICA**

TRATAMIENTO			
Característica	(n=35)	%	
MTX	31	88,6	
PDN	20	57,1	
MMF	1	2,9	
AZA	1	2,9	
Biológicos			
ADA	8	22,9	
INF	5	14,3	
Control	22	62,9	
MTX	17	48,6	
MMF	1	2,9	
ADA	5	14,3	
INF	3	8,6	
Remisión	13	37,1	
MTX	6	17,1	
ADA	5	14,3	
INF	2	5,7	
Tiempo de Control (semanas)			
MTX©	9	P:	0,90
ADA©	8,7		
Causa de suspensión			
MTX			
Elevación enzimas hepáticas	2	5,7	
Intolerancia Gastrointestinal	2	5,7	
Anti-TNF			
Fallo terapéutico	1	2,9	
Mejoría	1	2,9	
Decisión del paciente	1	2,9	
RAM			
Elevación enzimas hepáticas	2	5,7	
Intolerancia Gastrointestinal	2	5,7	
Cushing	1	2,9	

© Las variables continuas son representadas con media  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas son rrepresentadas con frecuencia (% porcentaje); MTX: metotrexate; PDN: prednisolona; MMF: micofenolato mofetil; AZA: azatioprina; ADA: adalimumab; INF: infliximab

Se comparó la capacidad de controlar la inflamación del MTX vs Anti-TNF, sin hallar diferencias significativas (P: 0.88). De los 31 pacientes que recibieron MTX 17 (48.57%) lograron control de la inflamación con el mismo, de los cuales 6 entraron en remisión. De los 8 pacientes que recibieron ADA, 5 pacientes (62,5%) lograron control de la inflamación, de los cuales el 100% logró entrar en remisión. Al comparar las proporciones individuales de remisión entre MTX y Anti-TNF tampoco se encontraron diferencias significativas (P: 0.23), ni al realizar ajuste por edad o sexo.

El 12,9% de los pacientes que recibieron MTX como tratamiento de primera línea requirieron escalonamiento terapéutico por presentar eventos adversos (Elevación de enzimas hepáticas e intolerancia gastrointestinal (GI)).

El tiempo promedio para alcanzar control de la inflamación con MTX fue 9 semanas, y para Adalimumab fue de 8,75 semanas, diferencia no significativa (P: 0,90).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el primero que se realiza en Colombia se analizó el comportamiento socio-epidemiológico de la enfermedad en una muestra de 35 pacientes, quienes acudieron a un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables incluidas en el estudio en donde se ilustra que existen tanto diferencias y similitudes importantes respecto a lo reportado en literatura científica en esta materia a nivel mundial.

La proporción de ceguera en nuestra población fue un poco mayor que la reportada en la literatura (22%), dado que el 25,7% de nuestros pacientes presentaron agudeza visual menor de 20/200, con un solo caso bilateral.<sup>4</sup>

La uveítis anterior es la forma de compromiso ocular más común en la mayoría de series,<sup>3</sup> presente en el 77% de nuestra población, sin embargo la presentación más común en nuestra muestra fue la panuveítis presente en más del 80% de los casos.

Las uveítis no infecciosas tienen un fuerte componente inmuno-genético y una fuerte asociación con otras enfermedades reumatológicas o autoinmunes. En la literatura mundial se documenta la artritis idiopática juvenil como la patología autoinmune más frecuentemente asociada con uveítis pediátrica<sup>35</sup>. Sin embargo de acuerdo a nuestros resultados, la gran mayoría de los casos de uveítis fueron idiopáticas. Creemos que de haber la posibilidad de ampliar el tiempo de seguimiento de los casos de uveítis idiopática, algunos de estos instaurarían manifestaciones de otras entidades sistémicas no identificadas hasta el momento.

Algunas de las complicaciones más comunes reportadas en nuestra población fueron similares a las reportadas en la literatura: Cataratas (25,7%), sinequias (22,9%), edema macular cistoide (20%) y queratopatía en banda (11,4%). Una de las más importantes

repercusiones de la inflamación ocular en población pediátrica es el desarrollo de ambliopía y por lo tanto de disminución en la visión, instaurada mediante la disminución la estimulación cerebral,<sup>3,7, 10,11</sup>. En nuestra serie se documentaron dos casos de ambliopía.

Por otro lado, se ha descrito que para lograr el control de la inflamación ocular se requiere alcanzar niveles séricos estables de MTX, lo cual en la mayoría de series toma alrededor de 8 semanas de tratamiento<sup>34</sup>. En nuestra población se evidenció que el promedio de tiempo necesario para alcanzar control con MTX fueron 9 semanas.

Adicional al porcentaje de falla terapéutica en el control de la inflamación con la administración de MTX, existen importantes efectos adversos dentro de los cuales se destacan molestias gastrointestinales, toxicidad hepática cuya principal manifestación es la elevación de las transaminasas y supresión de la médula ósea.<sup>7</sup> Se identificaron cuatro eventos adversos asociados al uso de MTX, 2 casos de intolerancia gastrointestinal y 2 casos de elevación de enzimas hepáticas, que resultaron en la suspensión del medicamento.

El promedio de tiempo necesario para alcanzar control con ADA fueron 8,7 semanas, tiempo muy similar al requerido para alcanzar control con MTX. (Diferencia no significativa, p: 0.90). En nuestra población no se reportaron eventos adversos asociados al uso de medicamentos anti-TNF (Biológicos) que conllevara a la suspensión de los mismos<sup>34, 35</sup>.

Otro de los resultados que llamó nuestra atención fue la falta de significancia estadística en la capacidad de controlar la inflamación mediante el uso MTX vs Anti-TNF (P: 0.88) ni en las proporciones individuales de remisión entre MTX y Anti-TNF (P: 0.23). En comparación con otros estudios como “Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis” de Gallagher, en el que el tiempo promedio de control con ADA fue 3.9 semanas (rango 1.7–8.6 semanas)<sup>2</sup>.

En nuestra investigación no se encontraron diferencias significativas respecto al control de la inflamación alcanzado con MTX (50%) vs Anti-TNF (60%), sin embargo si existe una diferencia muy significativa en los costos de los dos grupos de medicamentos. La pregunta que surge a este respecto es si existe razón suficiente para considerar el uso del tratamiento biológico, considerando sus altos costos, cuando se tienen alternativas más económicas como el MTX para el control de la inflamación. Cuando se considera la gravedad de las repercusiones de la inflamación ocular, que en la población infantil puede desencadenar ceguera y ambliopía, y se hace una aproximación al potencial de discapacidad visual con su consecuente deterioro en la calidad de vida cuantificado en QUALYS, el precio, sin dejar de ser un asunto importante pasa a un segundo plano, y se hace válido agotar los recursos disponibles para garantizar bienestar a quienes no logran control de la inflamación ocular con MTX como alternativa inicial y más económica. Por esta razón los medicamentos biológicos se consideran alternativas adecuadas en el tratamiento de casos de uveítis refractaria al Metrotexate.

Por tratarse del primer estudio realizado Colombia en pacientes con uveítis pediátrica no infecciosa, se presenta como el punto de partida para futuras investigaciones, con el fin de obtener cada vez un conocimiento más profundo respecto al comportamiento de esta patología, su diagnóstico y tratamiento.

Conscientes de que el pequeño tamaño de la población de estudio puede haber impedido identificar diferencias existentes respecto al control de la inflamación alcanzado con MTX vs Anti-TNF se tiene planeado realizar una segunda fase del proyecto incluyendo historias clínicas de un centro de reumatología pediátrica, buscando ampliar la población de estudio y ampliando el poder para identificar las diferencias en caso de que verdaderamente existan.

## CONCLUSIONES

- Este es el primer estudio sobre el tratamiento sistémico en uveítis pediátrica no infecciosa en Colombia.
- Si bien se mantiene la tendencia de mayor prevalencia de uveítis idiopáticas, en nuestra población la artritis idiopática juvenil no tuvo la frecuencia esperada. Dado que la uveítis no infecciosa se trata de una entidad autoinmune, se esperaba encontrar mayor prevalencia de compromiso en mujeres como lo reporta la literatura, sin embargo más del 50% de la muestra es masculina, lo cual podría explicar la baja prevalencia de artritis idiopática juvenil, entidad más frecuente en mujeres.
- No se encontró buena correlación entre agudeza visual y compromiso inflamatorio, por lo cual se considera que la misma no debe ser el único elemento decisorio para determinar diagnóstico y respuesta terapéutica sino que por el contrario se requiere un examen oftalmológico completo.
- No se encontraron diferencias significativas respecto al control de la inflamación alcanzado con MTX vs Anti-TNF ante lo cual surgen dos posibles interpretaciones:
  - El tamaño de la muestra no tiene el poder suficiente para identificar posibles diferencias existentes
  - La capacidad de control de la inflamación ocular de MTX y Anti-TNF $\alpha$  es equiparable, por lo cual el MTX sigue siendo una buena opción de primera línea por su bajo costo, y los medicamentos biológicos (anti-TNF $\alpha$ ) son una buena alternativa para los casos refractarios a MTX.

## **LIMITACIONES**

- La población fue no probabilística por conveniencia por cuanto es una enfermedad poco prevalente.
- Se contaba solo con las historias clínicas de un centro de referencia por lo cual los casos identificados tienden a ser más severos y de más difícil manejo y control
- Al no tratarse de un estudio prospectivo, no se tiene el seguimiento completo de los pacientes para conocer todos los desenlaces finales de las intervenciones terapéuticas.
- La procedencia de los pacientes no fue analizada y es posible que este tipo de patologías se encuentre asociada con fenómenos de endogamia, frecuentes en nuestro país.

## ANEXOS

### ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

## UVEITIS PEDIATRICA Y ANTI TNF

<input type="button" value="Nuevo Registro"/>	<input type="button" value="Buscar registro"/>
---	--

---

**Datos Generales**

Fecha Registro	Nombre		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Código del paciente	Documento de identidad	Fecha Nacimiento	Edad (años)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sexo	Tratamiento actual		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Inmunomodulador adicional	Otro, Cuál?		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		

---



#### — Diagnóstico Uve

Diagnóstico CIE10	Numero Criterios	Cumple Criterios
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Defina cual espondiloartropatia	Defina cual otro diagnóstico	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Edad inicio de los síntomas	Edad Diagnóstico	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	

<b><u>Datos Iniciales</u></b>			<b><u>Datos a los 6 meses</u></b>		
Peso 1 (Kg)	Talla 1 (m)	IMC 1 (kg/m2)	Peso 2 (Kg)	Talla 2 (m)	IMC 2 (Kg/m2)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

<b><u>Datos a los 12 meses</u></b>		
Peso 3 (Kg)	Talla 3 (m)	IMC 3 (Kg/m2)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

---



# UVEITIS PEDIATRICA Y ANTI TNF

## Examen oftalmologico

Ojo Comprometido

Agudeza visual OD

- ☐ 1= 20/20 - 20/30  
☐ 2= 20/40 - 20/70  
☐ 3= 20/80 - 20/150  
☐ 4= 20/200 - 20/400

Agudeza visual OI

- ☐ 1= 20/20 - 20/30  
☐ 2= 20/40 - 20/70  
☐ 3= 20/80 - 20/150  
☐ 4= 20/200 - 20/400

Ceguera (Agudeza visual  $\geq$  20/200)

Ambliopia?

## Uveítis

Uveítis Anterior

Uveítis Intermedia

Uveítis Posterior

Panuveítis

Uveítis Anterior tipo

Uveítis Intermedia tipo

Uveítis Posterior Tipo

Inflamación Ocular

Inflamación ocular 2

Recaidas Uveítis con anti TNF

Tyndall

- ☐ 0 = 0 +    ☐ 3 = 2 +  
☐ 1 = 0.5 +    ☐ 4 = 3 +  
☐ 2 = 1 +    ☐ 5 = 4 +

Tyndall2

- ☐ 0 = 0 +    ☐ 3 = 2 +  
☐ 1 = 0.5 +    ☐ 4 = 3 +  
☐ 2 = 1 +    ☐ 5 = 4 +

Recaidas Uveítis con MTX

Recaidas Uveítis con otro inmunomodulador

# UVEITIS PEDIATRICA Y ANTI TNF

## Antecedentes farmacológicos

Tratamiento 1 <input type="text"/>	Tratamiento 2 <input type="text"/>	Tratamiento 3 <input type="text"/>
Dosis 1 <input type="text"/>	Dosis 2 <input type="text"/>	Dosis 3 <input type="text"/>
Duración tto 1 (meses) <input type="text"/>	Duración tto2 (meses) <input type="text"/>	Duración tto3 (meses) <input type="text"/>
Cambio tto <input type="text"/>	Duración total de tratamientos previos (meses) <input type="text"/>	
Tiempo para respuesta clínica (semana) <input type="text"/>	Tiempo para lograr remisión (sem) <input type="text"/>	

Control de uveitis?

- ☐ Tratamiento 1  
☐ Tratamiento 2  
☐ Tratamiento 3  
☐ Ninguno

## Terapia anti TNF

Tratamiento Biológico <input type="text"/>	Suspensión del anti TNF <input type="text"/>	Causa suspensión anti TNF <input type="text"/>
Duración de tratamiento con anti TNF(años) <input type="text"/>		Tiempo para respuesta clínica (semana) <input type="text"/>
Remisión? <input type="text"/>	Tiempo para lograr remisión (mes) <input type="text"/>	
Fallo terapéutico? <input type="text"/>		

## Eventos Adversos

Eventos adversos con medicamentos? <input type="text"/>	Cuál evento adverso <input type="text"/>
Tratamiento responsable <input type="text"/>	

Seguimiento completo?

- ☐ Remisión  
☐ Evento adverso  
☐ Incompleto

## ANEXO 2. DICCIONARIOS PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE LOS FORMULARIOS

<b>Apellidos y nombre</b>	Dos apellidos + los nombres completos	
<b>Fecha de registro</b>	Día – mes – año de valoración según historia clínica	
<b>Documento de identidad</b>	Identificación del individuo	
<b>Edad</b>	Edad al ingreso a consulta	
<b>Fecha de nacimiento</b>	Día- mes- año	
<b>Sexo</b>	1: Femenino 2: Masculino	
<b>DIAGNÓSTICO</b>		
<b>DIAGNÓSTICO PRINCIPAL</b>	0: Uveitis idiopática, 1. AIJ, 2. Sarcoidosis, 3. Behcet, 4. Espondiloartropatías 5. Kawasaki, 6. VKH, 7. TINU 8. Otros	
<b>Número De Criterios</b>	>4	
<b>Cumple Criterios</b>	1: Si >4 2: No	
<b>Defina cual espondiloartropatías</b>	Artritis psoriasica, Asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante, no diferenciada	
<b>Edad inicio de síntomas (referido en la historia clínica)</b>	Edad al inicio de los síntomas	
<b>Edad diagnóstico (referido en la historia clínica)</b>	Edad al momento del diagnóstico por parte de algún oftalmologo	
<b>DATOS ANTROPOMETRICOS</b>		
<b>PESO (Kg) (en la primera consulta)</b>	(Kg)	
<b>Talla (m) (en la primera consulta)</b>	(m)	
<b>IMC (kg/m2) calculado a partir de los datos de la primera consulta</b>	(kg/m2)	
<b>AGUDEZA VISUAL</b>		
<b>Compromiso ocular</b>	De acuerdo a lo recopilado en historia clínica	1: OD 2: OI 3: AO
<b>Agudeza visual OD</b>	De acuerdo a la valoración y el peor resultado durante las valoraciones en consulta externa	1: 20/20 – 20/30 2: 20/40 – 20/70 3: 20/80 – 20/150 4: 20/200 – 20/400
<b>Agudeza visual OI</b>	De acuerdo a la valoración y el peor resultado durante las valoraciones en consulta externa	1: 20/20 – 20/30 2: 20/40 – 20/70 3: 20/80 – 20/150 4: 20/200 – 20/400
<b>Ceguera</b>	Agudeza visual $\geq$ 20/200	0: No

		1: Unilateral 2: Bilateral
Ambliopía	Evidenciada durante el examen físico	0: No 1: Si
<b>HALLAZGOS DE UVEITIS</b>		
Uveitis anterior	Hallazgos al examen físico que muestren compromiso anterior	0: No 1: Si
Uveitis Intermedia	Hallazgos al examen físico que muestren compromiso Intermedio	0: No 1: Si
Uveitis posterior	Hallazgos al examen físico que muestren compromiso posterior	0: No 1: Si
Panuveitis	Compromiso de al menos 2 segmentos de la uvea	0: No 1: Si
Uveitis anterior tipo	Hallazgos al examen físico que muestren compromiso anterior	Sin hallazgos=0 Sinequias=1 Hiperemia=2 PK endotelial=3 Sinequias + PK=4 Sinequias + Hiperemia + PK =5 Hiperemia + PK=6 Queratopatía =7
Uveitis Intermedia tipo	Hallazgos al examen físico que muestren compromiso Intermedio	Sin hallazgos=0 Snowballs=1 Snowbanks=2 Vitreitis anterior=3 Snowballs + banks=4 Snowballs + Vitreitis =5 Snowbanks + vitreitis =6 Opacidad de medios= 7
Uveitis posterior tipo	Hallazgos al examen físico que muestren compromiso posterior	Sin hallazgos=0 Vitreitis posterior=1 DR=2 DVP=3 Papilitis=4 Vasculitis=5 Papilitis + Vasculitis + EMC=6 EMC=7
Inflamación ocular anterior	Clasificación de Tyndall acuoso	0+ =0 0,5+ =1

		1+ =2 2+=3 3+=4 4+=5
Inflamación ocular posterior	Clasificación de Tyndall Vitrep	0+ =0 0,5+ =1 1+ =2 2+=3 3+=4 4+=5
Recaídas de Uveítis con anti TNF		Presencia de episodios de actividad inflamatoria evidenciada por clínica y deterioro o reaparición de hallazgos al examen físico oftalmológico durante el tratamiento con anti TNF en monoteria o asociado a MTX 0: No 1: Si
Recaídas con Metotrexate		Presencia de episodios de actividad inflamatoria evidenciada por clínica y deterioro o reaparición de hallazgos al examen físico oftalmológico durante el tratamiento con metotrexate 0: No 1: Si
Recaídas con otro inmunomodulador		Presencia de episodios de actividad inflamatoria evidenciada por clínica y deterioro o reaparición de hallazgos al examen físico oftalmológico durante el tratamiento con otro inmunomodulador (MMF, AZA) 0: No 1: Si
TRATAMIENTO		
TRATAMIENTO NO ANTI TNF		Ningu0=0 MTX:1 PDN:3 MMF:4 AZA: 5
TIEMPO PARA RESPUESTA CLÍNICA (SEMANAS) PARA CADA MEDICAMENTO UTILIZADO		SEMANAS
CONTROL DE UVEITIS (PARA CADA MEDICAMENTO UTILIZADO)		1: SI 0: NO
REMISIÓN DE UVETIS (PARA CADA MEDICAMENTO UTILIZADO)		1: SI 0: NO

CAUSA DE CAMBIO DE MEDICAMENTO	1: INTOLERANCIA 2: FALTA DE CONTROL INFLAMACIÓN 3: EVENTO ADVERSO
<b>ANTI TNF</b>	
ADALIMUMAB	UTILIZACIÓN EN TERAPIA ASOCIADO A METOTREXATE O EN MONOTERIA 1: SI 0: NO
INFLIXIMAB	UTILIZACIÓN EN TERAPIA ASOCIADO A METOTREXATE O EN MONOTERIA 1: SI 0: NO
TIEMPO PARA RESPUESTA CLÍNICA (SEMANAS) PARA CADA ANTI TNF UTILIZADO	SEMANAS
CONTROL DE UVEITIS (PARA CADA ANTI TNF UTILIZADO)	1: SI 0: NO
REMISIÓN DE UVETIS (PARA CADA ANTI TNF UTILIZADO)	1: SI 0: NO
CAUSA SUSPENSION ANTI TNF	1: FALLO TERAPEUTICO 2: DECISIÓN DEL PACIENTE 3: MEJORÍA
<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	
PRESENTO ALGÚN EVENTO ADVERSO	1:SI 0: NO
TIPO DE EVENTO ADVERSO	0: NINGUNO 1: INTOLERANCIA GASTROINTESTINAL 2: ELEVACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICAS 3: RASH CUTÁNEO 4: DISCRACIAS SANGUÍNEAS 5: TB 6: OTRAS INFECCIONES NO SEVERAS 7: OTRAS INFECCIONES CON SEPSIS 8: HBV 9: ALERGIA 10: LES-LIKE 11: LINFOMA 12: OTRAS NEOPLASIAS 13: FALLA HEPÁTICA 14: FALLA CARDIACA

	15: COMPROMISO SNC (INCLUYENDO NEURITIS ÓPTICA) 16: APLASIA MEDULAR 17: SÍNDROME DE CUSHING
MEDICAMENTO RESPONSABLE	0: NINGUNO 1: MTX 2: INF 3: ADA 4: AZA 5: PDN 6: MMF 7: CYC 99: NO IDENTIFICADO

### ANEXO 3. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

#### Cronograma

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	TIEMPO	FECHA
Planteamiento del problema	JVC-JRZ-SBM	1 mes	Agosto 2014
Búsqueda literatura	JVC- JRZ-SBM	2 meses	Septiembre – Octubre 2014
Revisión de historias clínicas	JVC- JRZ-SBM	4 meses	Marzo-Abril 2015
Realización de base de datos	JVC- JRZ-SBM	3 meses	Marzo-Abril 2015
Análisis de base de datos	JVC - JRZ -SBM -GH	2 meses	Abril - Mayo 2015
Redacción de resultados	JVC - JRZ -SBM	1 mes	Abril – Mayo 2015
Revisión de redacción de artículo	JVC – JRZ -SBM -ADLT -	1 mes	Mayo 2015
Publicación	JVC – JRZ -SBM -ADLT -	3 meses	Agosto 2015

#### Presupuesto

Item	Cantidad / Horas	Costo
Papelería	1	\$80.000
Asesoría	5	\$500.000
Reuniones	100	\$2'000.000
Salario investigadores	3	\$1'000.000
<b>Total</b>		<b>\$3'580.000</b>

## REFERENCIAS

1. Lowder CY, Char DH. Uveitis—A Review. *West J Med.* 1984;140:421–432.
2. Gallagher M, Quinones K, Cervantes-Castañeda RA, Yilmaz T, Foster CS. Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2014 Sep 3]; 91(10):1341–1344.
3. Hood C, Lowder CY. Pediatric uveitis. *Pediatr Retin.* 2011;6(4):433–457.
4. Smith J a., Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, et al. Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis. *Ophthalmology* [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 Sep 3]; 116(8):1544–51, 1551.e1.
5. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, Gómez Vidal M a, Collantes Estévez E, Ramírez Chamond R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2001; 33(5):251–5.
6. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ a. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* [Internet]. 2006 Oct; 149(4):572–5.
7. Thadani SM, Foster CS. Treatment of ocular inflammation in children. *Pediatr Drugs.* 2004;6(5):289–301.
8. Nagpal A, Leigh JF, Acharya NR. Epidemiology of Uveitis in Children. 48(3):1–7.
9. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology.* 2005 Jul;112(7):1287–92.
10. Besch D. Uveitis in Children Manfred Zierhut , MD Hartmut Michels , MD biger , MD Nicole Stu Christoph Deuter , MD Arnd Heiligenhaus , MD.
11. Holland GN, Stiehm ER. Special considerations in the evaluation and management of uveitis in children. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2014 Aug 25];135(6):867–878.
12. de-la-Torre A, López-Castillo CA, Rueda JC, Mantilla RD, Gómez-Marín JE, Anaya J-M. Clinical patterns of uveitis in two ophthalmology centres in Bogota, Colombia. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2009 Jul;37(5):458–66.
13. Workshop I. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509–516.
14. Delair E, Latkany P, Noble AG, Rabiah P, McLeod R, Brézin A. Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Apr;19(2):91–102.
15. de-la-Torre A, Stanford M, Curi A, Jaffe GJ, Gomez-Marin JE. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Oct;19(5):314–20.
16. Waller R, Wilkinson N. Eye disease in paediatric rheumatology. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Sep 3]; 23(2):78–84.
17. Madigan WP, Raymond WR, Wroblewski KJ. Review Article A Review of Pediatric Uveitis : Part II . Autoimmune Diseases and Treatment Modalities. 2008;(1977).
18. Kalinina Ayuso V, Van De Winkel EL, Rothova A, De Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Sep 3]; 151(2):217–222.



19. Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective Case Review of Pediatric Patients with Uveitis Treated with Infliximab. 2006;;308–314.
20. Pato E, Muñoz-fernández S. Systematic Review on the Effectiveness of Immunosuppressants and Biological Therapies in the Treatment of Autoimmune Posterior Uveitis. YSARH [Internet]. 2011; 40(4):314–323.
21. Neri P, Lettieri M, Fortuna C, Zucchi M, Manoni M, Celani S, et al. Review Article Adalimumab (Humira. 2010;17(4).
22. Knupp S, Oliveira F De, Almeida RG De, Fonseca AR, Cristine M, Rodrigues F, et al. Pacientes e métodos: 139–150.
23. Bravo-Ljubetic L, Peralta-Calvo J, Noval S, Pastora-Salvador N, Abelairas-Gómez J. Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis. J AAPOS [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Sep 3]; 17(5):456–459.
24. Simonini G, Cantarini L, Bresci C, Lorusso M, Galeazzi M, Cimaz R. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. Autoimmun Rev [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Jul 28]; 9(10):674–683.
25. Simonini G, Taddio a, Cattalini M, Caputo R, DeLibero C, Pagnini I, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic. Pediatr Rheumatol. 2011;9(Suppl 1):P220.
26. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases : an update. BMC Med [Internet]. 2013; 11(1):1.
27. Simonini G, Katie D, Cimaz R, Macfarlane GJ, Jones GT. Arthritis Care & Research This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting , typesetting , pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the 2013
28. Knupp S, Oliveira F De, Almeida RG De, Fonseca AR, Cristine M, Rodrigues F, et al. Pacientes e métodos: 139–150.
29. Singh J. Practice refractory to methotrexate. CMAJ. 2013;185(9):793–795.
30. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, Flipo RM, Guillaume-Czitrom S, Prati C, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Aug 24]; 41(3):503–510.
31. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. BMC Med [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 3]; 11(1):88.
32. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. J Ophthalmic Vis Res. 2011; 6 (4): 259-269
33. Lerman M.A, Lewen M.D, Kempen J.H, Mills M.D. Uveitis Reactivation in Children Treated with Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors. Am J Ophthalmol. 2015 Apr 17
34. Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. Ophthalmology. 1992; 99:1419-1423.
35. Zierhut M, Michels H, Stübiger N, Besch D, Deuter C, Heiligenhaus A, Uveitis in children. International Ophthalmology Clinics: 2005; 2(45): 135-156.